

※※印：2012年4月改訂(第12版、社名変更等に伴う改訂)
 ※印：2009年6月改訂

日本標準商品分類番号
872123 872149

貯法：室温・気密容器保存
 使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること。
 取扱い上の注意：「取扱い上の注意」の項参照
 ※ 規制区分：劇薬、処方せん医薬品
 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)

	錠20mg	錠40mg
承認番号	(02AM)0906	(02AM)0907
薬価収載	1992年7月	1992年7月
販売開始	1992年7月	1992年8月
再評価結果 (品質再評価)	2000年5月	2000年5月

日本薬局方

メトプロロール酒石酸塩錠

高血圧・狭心症・不整脈治療剤

メトプリック[®]錠20mg
メトプリック[®]錠40mg

METOPLOC

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分及び他のβ-遮断剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔本症でみられる心筋収縮力抑制を増強するおそれがある〕
- (3) 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある〕
- (4) 心原性ショック、肺高血圧による右心不全、うっ血性心不全の患者〔心筋収縮力を抑制し、症状を悪化させるおそれがある〕
- (5) 低血圧症の患者〔降圧作用により症状を悪化させるおそれがある〕
- (6) 重症の末梢循環障害(壊疽等)のある患者〔症状を悪化させるおそれがある〕
- (7) 未治療の褐色細胞腫の患者(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

	メトプリック錠20mg	メトプリック錠40mg	
組成	1錠中： メトプロロール酒石酸塩20mg	1錠中： メトプロロール酒石酸塩40mg	
	〈添加物〉 カルメロース、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000		
性状	白色のフィルムコーティング錠		
識別コード(PTP)	227 20mg	211 40mg	
外形(サイズ)	表(直径mm)	227 6.1	211 7.6
	裏(重量mg)	93	155
	断面(厚さmm)	3.3	3.5

【効能・効果】

- 本態性高血圧症(軽症～中等症)
- 狭心症
- 頻脈性不整脈

【用法・用量】

- 本態性高血圧症(軽症～中等症)
通常成人にはメトプロロール酒石酸塩として1日60～120mgを1日3回に分割経口投与する。効果不十分な場合は240mgまで増量することができる。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
- 狭心症・頻脈性不整脈
通常成人にはメトプロロール酒石酸塩として1日60～120mgを1日2～3回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、α-遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα-遮断剤を併用すること。

【使用上の注意】

- 1 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔喘息等の症状を誘発・悪化させるおそれがあるので、気管支拡張剤を併用するなど慎重に投与すること〕
 - (2) うっ血性心不全のおそれのある患者〔心筋収縮力を抑制し、症状を誘発するおそれがあるので、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること〕
 - (3) 低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつ低血糖の前駆症状である頻脈等の症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること〕
 - (4) 重篤な肝障害・腎障害のある患者〔代謝又は排泄が遅延するおそれがある〕
 - (5) 徐脈、房室ブロック(Ⅰ度)のある患者〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがあるので心機能に注意すること〕(【禁忌】の項参照)
 - (6) 異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕
 - (7) 甲状腺中毒症の患者〔頻脈等の中毒症状をマスクすることがある〕(【重要な基本的注意】の項参照)
 - (8) 末梢循環障害(レイノー症候群、間欠性跛行症等)のある患者〔症状を悪化させるおそれがある〕(【禁忌】の項参照)
 - (9) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (10) 小児(「小児等への投与」の項参照)
- 2 重要な基本的注意
 - (1) 投与は少量より開始し、長期投与の場合は心機能検査(脈拍・血圧・心電図・X線等)を定期的に行うこと。特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること。また、必要に応じてアトロピンを投与するなど対症療法を行うこと。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
 - (2) 類似化合物(プロプラノロール塩酸塩)使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休業を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。
 - (3) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休業を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
 - (4) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
 - (5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者(特に投与初期)には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意させること。

3 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝されることから、本酵素の活性に影響する薬剤との併用には注意すること。
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来し、徐脈、血圧低下等があらわれるおそれがあるので、用量に注意すること。	共に交感神経抑制作用を有するため。
血糖降下剤 インスリン グリベンクラミド等	血糖降下作用を増強することがある。また、低血糖症状(頻脈等)をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	本剤のβ-遮断作用により、低血糖からの回復が遅れることがあり、また、低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクする。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム等	相互に作用が増強され、過度の降圧又は心機能抑制があらわれることがあるので、用量に注意すること。	共に陰性変時・変力作用、降圧作用を有するため。
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象(血圧上昇)を増強するおそれがある。クロニジンの投与を中止する場合には、本剤を数日前に中止し、経過を観察してから行うこと。	クロニジンの投与中止により血中ノルアドレナリンが増加した場合、本剤のβ-遮断作用によりα-刺激作用(血管収縮作用)が優位となるため。
Class I 抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド アジマリン等 アミオダロン	過度の心機能抑制があらわれることがあるので、用量に注意すること。	共に心機能抑制作用を有するため。
抗不整脈剤 キニジン プロパフェノン アミオダロン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強することがあるので、用量に注意すること。	これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により本剤の代謝が抑制されると考えられる。
麻酔剤 エーテル等	過剰の交感神経の抑制を起こす可能性があるため、心機能等に注意すること。	共に交感神経抑制作用を有するため。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等があらわれるおそれがあるので、心機能に注意すること。	共に刺激伝導速度の抑制作用を有するため。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの合成・遊離を阻害し血圧を上昇させることがある。
降圧作用を有する他の薬剤 ニトログリセリン等	過度の降圧を来すおそれがあるので、用量に注意すること。	共に降圧作用を有するため。
シメチジン 選択的セロトニン再 取り込み阻害剤 パロキセチン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強することがあるので、用量に注意すること。	これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により本剤の代謝が抑制されると考えられる。
抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等		
ヒドララジン		ヒドララジンは肝血流量を増加させ、本剤の初回通過効果を減少させると考えられる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。	リファンピシンの肝代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リドカイン	リドカインの血中濃度を上昇させること、用量に注意すること。	本剤による肝血流量の減少及び肝代謝酵素活性阻害によりリドカインの代謝を遅延させると考えられる。

4 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

以下のような副作用があらわれることがある。これらの副作用を疑わせる臨床検査所見及び症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 心原性ショック
- 2) うっ血性心不全、房室ブロック、徐脈、洞機能不全
- 3) 喘息症状の誘発・悪化
- 4) 肝機能障害、黄疸

(2) その他の副作用

	頻度不明
眼注 ¹⁾	霧視、涙液分泌減少、結膜炎
過敏症注 ¹⁾	発疹(乾癬型等)、痒疹、光線過敏症
血液	血小板減少
循環器	心室性期外収縮、起立性低血圧注 ²⁾ 、低血圧、動悸、末梢循環障害(四肢の冷え・しびれ等)
呼吸器	息切れ、鼻閉、鼻炎
精神神経系	めまい・ふらつき、頭痛、不眠、眠気、抑うつ、悪夢、不安、幻覚、感覚異常、注意力障害、神経過敏、健忘、錯乱
消化器	悪心・嘔吐、腹痛、食欲不振、便秘、下痢、胸やけ、口渇、腹部膨満感
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
その他	倦怠感、胸部圧迫感、浮腫、トリグリセライドの上昇、疲労感、耳鳴、性欲減退、発汗、CK(CPK)の上昇、筋痙攣、勃起障害、味覚異常、脱毛、難聴、関節痛、体重増加、乾癬悪化

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) こくまれに失神を伴うことがある。

5 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等が起こるおそれがある]
- (2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。(「重要な基本的注意」の項参照)

6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]
- (2) 授乳婦：授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている]

7 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8 過量投与

過量投与時には通常次のような処置が行われる。

過度の徐脈にはアトロピン硫酸塩水和物を静注し、効果不十分な場合にはβ-刺激剤(イソプレナリン硫酸塩、オルシブレナリン硫酸塩等)を徐々に静注。低血圧には昇圧剤(アドレナリン、ドパミン等)を投与。心不全にはジギタリス製剤、利尿剤を投与。なお、グルカゴンの静注が有効な場合もある。気管支痙攣にはβ₂-刺激剤(サルブタモール硫酸塩等)又はアミノフィリン水和物を静注。これらの処置の間は患者を常に観察下におくこと。

9 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

10 その他の注意

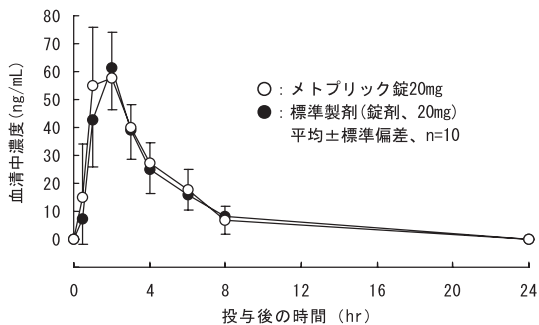
β-遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗するとの報告がある。

【薬物動態】

1 生物学的同等性試験¹⁾

●メトプリック錠20mg

メトプリック錠20mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠(メトプロロール酒石酸塩として40mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。



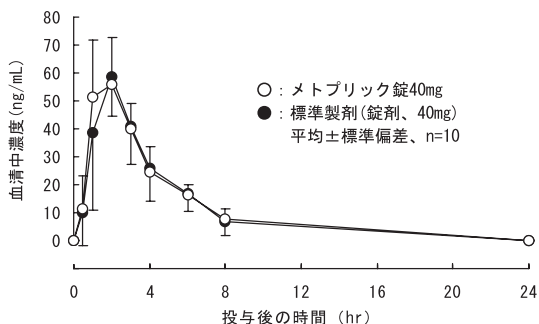
薬物動態パラメータ (平均±標準偏差, n=10)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
メトプリック錠20mg	40	282±43	67±10	1.6±0.5	3.2±2.6
標準製剤(錠剤、20mg)	40	282±49	64±12	1.7±0.5	3.2±1.4

血清中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

●メトプリック錠40mg

メトプリック錠40mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(メトプロロール酒石酸塩として40mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ (平均±標準偏差, n=10)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
メトプリック錠40mg	40	280±43	63±11	1.5±0.5	3.0±1.1
標準製剤(錠剤、40mg)	40	268±50	65±12	1.7±0.5	2.6±1.0

血清中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2 溶出性²⁾

本剤の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

※※【薬効薬理】³⁾

メトプロロール酒石酸塩は、アドレナリンβ₁受容体の選択的遮断薬である。主として心臓でのβ₁受容体刺激効果を抑制する。降圧作用の主たる機序は、β₁受容体遮断作用に起因する心拍出量減少とレニン分泌の抑制と考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メトプロロール酒石酸塩 (Metoprolol tartrate)

※※化学名：(2*RS*)-1-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol hemi-(2*R,3R*)-tartrate

分子式：(C₁₅H₂₅NO₃)₂·C₄H₆O₆

分子量：684.81

性状：メトプロロール酒石酸塩は白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすい。

構造式：



【取扱い上の注意】⁴⁾

安定性試験結果の概要

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、メトプリック錠20mg及びメトプリック錠40mgは通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

- メトプリック錠20mg
PTP包装：100錠(10錠×10)、1,200錠(10錠×120)
- メトプリック錠40mg
PTP包装：100錠(10錠×10)

【主要文献】

- 1) テバ製薬(株)社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) テバ製薬(株)社内資料(溶出試験)
- ※※3) 第十六改正日本薬局方解説書
- 4) テバ製薬(株)社内資料(安定性試験)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。
 テバ製薬株式会社 DIセンター
 〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
 TEL 0120-923-093 FAX 052-459-2853
 受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

※※製造販売元

テバ製薬株式会社

名古屋市中村区太閤一丁目24番11号